

## (12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. Dezember 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/096369 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 7/00**  
Uferstr. 25, 41569 Rommerskirchen (DE). **BIEHL, Petra**  
[DE/DE]; Deutzer Str. 41, 41468 Neuss (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/05588**
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
22. Mai 2002 (22.05.2002)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:  
101 26 449.6 31. Mai 2001 (31.05.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): COGNIS DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG [DE/DE]; Henkelstr. 67, 40589 Düsseldorf (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **EISFELD, Wolf** [DE/DE]; Am Mönchgraben 4, 40597 Düsseldorf (DE). **BUSCH, Peter** [DE/DE]; Gottfried-August-Bürger-Str. 10, 40699 Erkrath (DE). **ISSBERNER, Ulrich** [DE/DE];
- Erklärung gemäß Regel 4.17:**  
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten BR, JP, KR, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)
- Veröffentlicht:**  
— ohne internationalem Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**WO 02/096369 A2**

(54) Title: HAIRCARE AGENT COMPRISING NATURAL OILS

(54) Bezeichnung: HAARPFLEGEMITTEL MIT NATÜRLICHEN ÖLEN

(57) **Abstract:** Haircare agents are disclosed, comprising natural oils with 0.01 to 5 wt. % sterols and 0.1 to 90 wt. % unsaturated fatty acids, in relation to the amounts of oils and use of haircare agents for prevention of androgenetic alopecia and for stimulation of hair growth.

(57) **Zusammenfassung:** Vorgeschlagen werden Haarpflegemittel, enthaltend natürliche Öle mit 0,01 bis 5 Gew.-% Sterolen und 0,1 bis 90 Gew.-% ungesättigten Fettsäuren bezogen auf die Menge der Öle, sowie die Verwendung dieser Haarpflegemittel zur Vorbeugung gegen androgenetische Alopecie und zur Stimulation des Haarwachses.

## Haarpflegemittel mit natürlichen Ölen

---

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der kosmetischen Mittel und betrifft Haarpflegemittel, die natürliche Öle mit ungesättigten Fettsäuren und Sterolen enthalten und zur Kräftigung des Haares und Stimulation des Haarwuchses eingesetzt werden.

### Stand der Technik

Jährlich kommen immer wieder neue Produkte in Form von Haarpflege- und Behandlungsmitteln auf den Markt, mit denen versucht wird, Haarausfall entgegenzuwirken. Die Ursachen für das Absterben und Ausfallen der Keratinfasern sind vielfältig. Einerseits können Umwelteinflüsse eine schädigende Wirkung auf das Haar und die Haarwurzeln haben, andererseits wird durch Behandlung mit aggressiven Chemikalien, von denen immer wieder Reste beim Färben, Bleichen oder auch Waschen der Haare auf Haar und Kopfhaut verbleiben, das Haar erheblich geschädigt. Dieses führt wie ebenfalls zu häufiges oder intensives Frisieren zum Ausdünnen der Haare. Die häufigste Ursache ist jedoch hormoneller Art und betrifft, da der Haupteinfluss durch Androgene ausgeübt wird, vorwiegend die männliche Bevölkerung.

Es ist bekannt, dass Sterole, insbesondere  $\beta$ -Sitosterol, antiandrogen wirken.  $\beta$ -Sitosterol inhibiert das Enzym 5- $\alpha$ -Reduktase und wirkt nicht nur auf die typisch androgene Erscheinung der Prostata-Hyperplasie, sondern auch auf die androgenetische Alopezie, einen durch männliche Hormone ausgelösten Haarausfall. Der Hauptwirkstoff in Finasterid®, das mit Erfolg gegen den männlichen Haarausfall Verwendung findet, ist ebenfalls ein Steroid, allerdings auf synthetischer Basis.

Sterole als haarwuchsstarkende Mittel werden der Patentschrift US 6156296 beschrieben. Sie werden in Kombination mit alpha-Hydroxycarbonsäuren in Haarpflegemitteln eingesetzt. Auch ungesättigte Fettsäuren sind als antiandrogene Wirkstoffe bekannt, wie z.B. die mehrfach ungesättigten C18-Säuren. Von der CLA (conjugated linoleic acid) ist bekannt, dass sie verjüngend auf die Zellmembranen in den Muskeln und die umgebenden Gewebe wirkt und Fettaten den leichten Zugang in diesen Körperteil gestattet. Die Fette produzieren dort Energie und Größenwachstum.

Um ihre Wirkung entfalten zu können, ist es jedoch wichtig, dass die Substanzen von Haar und Kopfhaut gut aufgenommen werden. Die Einsatzkonzentrationen sind in der Regel relativ hoch.

Es ist daher Aufgabe der folgenden Erfindung Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die eine verbesserte Haarwuchsfördernde und haarkräftigende Wirkung haben, Wellerhin sollen sie nach der Anwendung die Haare weniger schädigen, jedoch stabilisieren und somit zu einer Erhaltung der Haarstruktur beitragen. Diese Zubereitungsformen sollen ebenfalls eine gute dermatologische Verträglichkeit aufweisen und sich durch eine gute Stabilität bei Temperaturlagerung auszeichnen.

#### Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind Haarpflegemittel, enthaltend natürliche Öle mit

(a) 0,01 bis 5 Gew. % Sterolen und

(b) 0,1 bis 90 Gew. % ungesättigten Fettsäuren bezogen auf die Menge der Öle, sowie die Verwendung dieser Haarpflegemittel zur Vorbeugung gegen androgenetische Alopezie und zur Stimulation des Haarwuchses.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung natürlicher Öle mit 0,01 bis 5 Gew. % Sterolen und 0,1 bis 90 Gew. % ungesättigten Fettsäuren zur Herstellung von Haarpflegemitteln.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Wirksamkeit von Sterolen und ungesättigten Fettsäuren zur Stimulation des Haarwuchses, Pflege geschädigten Haares und Kräftigung des Haares weltweit höher ist, wenn sie in natürlichen Ölen vorliegend im Haarpflegemittel eingesetzt werden. Die Anwesenheit der Öle übt insbesondere bei geschädigtem und trockenem Haar einen pflegenden und schützenden Effekt gegen Umwelteinflüsse und mechanische Belastung aus und erhöht andererseits die Verfügbarkeit der Wirkstoffe gegen hormonelle Einflüsse. Gerade die Kombination von Sterolen mit ungesättigten Fettsäuren zeigt eine verbesserte Wirksamkeit gegen Haarausfall. Darüber hinaus führen derartige Zubereitungen auch prophylaktisch zu einer verminderter Schädigung der Haarstruktur und tragen damit zur Erhaltung der Haarstruktur bei.

#### Natürliche Öle mit Sterolen und ungesättigten Fettsäuren

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten 0,1 bis 10 Gew.%, vorzugsweise 1 bis 5 Gew. % und besonders bevorzugt 2 bis 3 Gew.% der natürlichen Öle mit Sterolen und ungesättigten Fettsäuren.

Unter den natürlichen Ölen sind Öle zu verstehen, die tierischen oder bevorzugt pflanzlichen Ursprungs sind. Es handelt sich dabei um Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbonsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, wie z.B. Myristylmyristat, Myristylpalmitat, Myristylstearat, Myristylsostearat, Myristyleoleat, Myristylbehenat, Myristylerucat, Cetylmyristat, Cetylpalmitat, Cetylstearat, Cetylisostearat, Cetyloleat, Cetylbehenat, Cetylerucat, Stea-

rylmyristat, Stearylpalmitat, Stearylstearat, Stearylisostearat, Stearyloleat, Stearylbehenat, Stearylcerat, Isostearylmyristat, Isostearylpalmitat, Isostearylstearat, Isostearylisostearat, Isostearyloleat, Isostearylbehenat, Isostearyloleat, Oleylmyristat, Oleylpalmitat, Oleylstearat, Oleylisostearat, Oleyloleat, Oleylbehenat, Oleylcerat, Behenylmyristat, Behenylpalmitat, Behenylstearat, Behenylisostearat, Behenyloleat, Behenylbehenat, Behenylcerat, Erucylmyristat, Erucylpalmitat, Erucylstearat, Erucylisostearat, Erucyloleat, Erucylbehenat and Erucylcerat. Daneben eignen sich Triglyceride auf Basis C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren.

Diesen Ölen können die Sterole und ungesättigte Fettsäuren zugesetzt werden, bevorzugter Weise sind sie jedoch bereits im nativen Zustand im Öl enthalten. Besonders bevorzugt sind die Handelsprodukte der Fa. Aarhus Oliefabrik A/S, Aarhus Dänemark, bekannt unter dem Namen Cremeoil® jetzt Cegesoft® (Cognis, Düsseldorf).

Dazu zählen:

Cegesoft® (vorher Cremeoil®) PS 6, Vegetable oil, C18:1 84%, C18:2 5%, unsaponifiable matter (hauptsächlich Phytosterole, z.B.  $\beta$ -Sitosterol, Campesterol) 1.1%, Tocopherole 1.400 ppm

Cegesoft® (vorher Cremeoil®) PS 17, Vegetable oil, C18:1 72%, C18:2 11%, unsaponifiable matter (hauptsächlich Phytosterole, z.B.  $\beta$ -Sitosterol, Campesterol) 1.5%, Tocopherole 2000 ppm

Cegesoft® (vorher Cremeoil®) PFO, Passionflower (*Passiflora incarnata*) oil, C18:1 16%, C18:2 70%, unsaponifiable matter (Phytosterole, z.B.  $\beta$ -Sitosterol, Campesterol) <1 - max: 2,5% (davon  $\beta$ -Sitosterol 49%, Stigmastanol 23%, Campesterol 11%; andere 17%), Tocopherole 600 ppm

Cegesoft® (vorher Cremeoil®) SH, Shorea Stenopteri Butter, C18:1 35%, C18:2 1%, unsaponifiable matter (Triterpene und Sterole) 1,4% (davon 31,5% Triterpene, 4-Desmethylsterole 65,3% + alpha-Methylsterole 3,2%)

Cegesoft® (vorher Cremeoil®) SBE, Shea butter (*Butyrospermum Parkii*) extract, C18:1 63.4%, C18:2 1.8%, unsaponifiable matter: 30-40%, davon Triterpenalkohole 85%, Sterole 8%; Tocopherole 1.400 ppm

Ebenso infrage kommen Öle der Fa. Karlshamns AB, Karlshamn, Schweden, die ebenfalls hohe Anteile ungesättigter Fettsäuren und Sterole enthalten im Handel erhältlich unter dem Namen Akorex®.

Als Sterole werden daher vorwiegend Phytosterole eingesetzt. Als Beispiel stehen Sitosterol, Campesterol, Brassicasterol, Lupenol, Stigmastanol,  $\alpha$ -Spinasterol und Avenasterol, besonders bevorzugt sind  $\beta$ -Sitosterol und Campesterol. In den Ölen liegen die Sterole in Mengen von 0,01 bis 5 Gew.%, bevorzugt 0,1 bis 3 Gew.% und insbesondere 1 bis 2 Gew.% vor.

Unter den ungesättigten Fettsäuren sind aliphatische Carbonsäuren zu verstehen, die einen aliphatischen, linearen oder verzweigten Acyrest mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und 1, 2 oder 3 Doppelbindungen aufweisen. Bevorzugt sind Fettsäuren mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen, darunter besonders bevorzugt die C18-Säuren Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure, sowie deren Isomere wie zum Beispiel konjugierte Linolsäure. In den eingesetzten natürlichen Ölen kommen die ungesättigten Fettsäuren in Mengen zu 0,1 bis 90 Gew. %, bevorzugt 10 bis 80 Gew.% und besonders bevorzugt 30 bis 70 Gew.% vor.

Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside

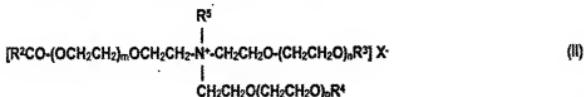
Alkyl- und Alkenyloligoglykoside stellen bekannte nichtionische Tenside dar, die der Formel (I) folgen,



– in der  $\text{R}^1$  für einen Alkyl- und/oder Alkenyrest mit 4 bis 22 Kohlenstoffatomen,  $\text{G}$  für einen Zuckerrest mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen und  $p$  für Zahlen von 1 bis 10 steht. Sie können nach den einschlägigen Verfahren der präparativen organischen Chemie erhalten werden. Stellvertretend für das umfangreiche Schriftum sei hier auf die Schriften EP-A1 0301298 und WO 90/03977 verwiesen. Die Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside können sich von Aldosen bzw. Ketosen mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise der Glucose ableiten. Die bevorzugten Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside sind somit Alkyl- und/oder Alkenyloligoglucoside. Die Indexzahl  $p$  in der allgemeinen Formel (I) gibt den Oligomerisierungsgrad (DP), d. h. die Verteilung von Mono- und Oligoglykosiden an und steht für eine Zahl zwischen 1 und 10. Während  $p$  in einer gegebenen Verbindung stets ganzzahlig sein muß und hier vor allem die Werte  $p = 1$  bis 6 annehmen kann, ist der Wert  $p$  für ein bestimmtes Alkenyloligoglykosid eine analytisch ermittelte rechnerische Größe, die meistens eine gebrochene Zahl darstellt. Vorzugsweise werden Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside mit einem mittleren Oligomerisierungsgrad  $p$  von 1,1 bis 3,0 eingesetzt. Aus anwendungstechnischer Sicht sind solche Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside bevorzugt, deren Oligomerisierungsgrad kleiner als 1,7 ist und insbesondere zwischen 1,2 und 1,4 liegt. Der Alkyl- bzw. Alkenyrest  $\text{R}^1$  kann sich von primären Alkoholen mit 4 bis 11, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen ableiten. Typische Beispiele sind Butanol, Capronalkohol, Caprylalkohol, Capinalkohol und Undecylalkohol sowie deren technische Mischungen, wie sie beispielsweise bei der Hydrierung von technischen Fettsäuremethylestern oder im Verlauf der Hydrierung von Aldehyden aus der Roelen'schen Oxosynthese erhalten werden. Bevorzugt sind Alkenyloligoglucoside der Kettenlänge  $\text{C}_8\text{-C}_{10}$  ( $\text{DP} = 1$  bis 3), die als Vorlauf bei der destillativen Auf trennung von technischem  $\text{C}_{16}$ -Kokosfettalkohol anfallen und mit einem Anteil von weniger als 6 Gew.-%  $\text{C}_{12}$ -Alkohol verunreinigt sein können sowie Alkenyloligoglucoside auf Basis technischer  $\text{C}_{11}\text{-Oxoalkohole}$  ( $\text{DP} = 1$  bis 3). Der Alkyl- bzw. Alkenyrest  $\text{R}^1$  kann sich ferner auch von primären Alkoholen mit 12 bis 22, vorzugsweise 12 bis 14 Kohlenstoffatomen ableiten. Typische Beispiele sind Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Palmoleylalkohol, Stearylalkohol, Isostearylalkohol, Oleylalkohol, Elaidylalkohol, Petroselinylalkohol, Arachylalkohol, Gadoleylalkohol, Behenylalkohol, Erucylalkohol, Brassidylalkohol sowie deren technische Gemische, die wie oben beschrieben erhalten werden können. Bevorzugt sind Alkenyloligoglucoside auf Basis von gehärtetem  $\text{C}_{12\text{--}14}$ -Kokosalkohol mit einem DP von 1 bis 3. Alkyl- und/oder Alkenyloligoglycoside können den erfundungsgemäßen Zubereitungen in Mengen von 0 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 5 Gew.% und besonders bevorzugt 1 bis 3 Gew. % zugesetzt werden.

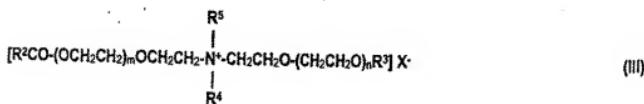
Esterquats

Unter der Bezeichnung „Esterquats“ werden im allgemeinen quaternierte Fettsäuretriethanolaminester-salze verstanden. Es handelt sich dabei um bekannte Stoffe, die man nach den einschlägigen Methoden der präparativen organischen Chemie erhalten kann. In diesem Zusammenhang sei auf die Internationale Patentanmeldung WO 91/01295 (Henkel) verwiesen, nach der man Triethanolamin in Gegenwart von unterphosphoriger Säure mit Fettsäuren partiell verestert, Luft durchleitet und anschließend mit Dimethylsulfat oder Ethylenoxid-quaterniert. Aus der Deutschen Patentschrift-DE-C1-4308794 (Henkel) ist überdies ein Verfahren zur Herstellung fester Esterquats bekannt, bei dem man die Quaternierung von Triethanolaminestern in Gegenwart von geeigneten Dispergatoren, vorzugsweise Fettalkoholen, durchführt. Übersichten zu diesem Thema sind beispielsweise von R.Puchta et al. in *Tens. Surf.Det.*, **30**, 186 (1993); M.Brock in *Tens.Surf.Det.*, **30**, 394 (1993), R.Lagerman et al. in *J.Am.Oil. Chem. Soc.*, **71**, 97 (1994) sowie I.Shapiro in *Cosm.Teil.*, **109**, 77 (1994) erschienen. Die quaternierten Fettsäuretriethanolaminestersalze folgen der Formel (II),

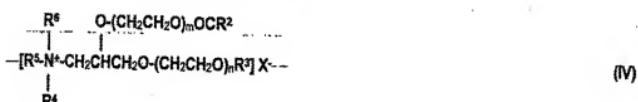


in der  $\text{R}^2\text{CO}$  für einen Acylrest mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $\text{R}^2\text{CO}$ ,  $\text{R}^5$  für einen Alkyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_q\text{H}$ -Gruppe,  $m$ ,  $n$  und  $p$  in Summe für 0 oder Zahlen von 1 bis 12,  $q$  für Zahlen von 1 bis 12 und  $\text{X}$  für Halogenid, Alkylsulfat oder Alkylphosphat steht. Typische Beispiele für Esterquats, die im Sinne der Erfindung Verwendung finden können, sind Produkte auf Basis von Capronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Isostearinsäure, Stearinsäure, Olinsäure, Elaidinsäure, Arachinsäure, Behensäure und Erucasäure sowie deren technische Mischungen, wie sie beispielsweise bei der Druckspaltung natürlicher Fette und Öle anfallen. Vorzugsweise werden technische  $\text{C}_{12/18}$ -Kokosfettsäuren und insbesondere teilgehärtete  $\text{C}_{10/18}$ -Talg- bzw. Palmfettsäuren sowie elaidinsäurereiche  $\text{C}_{10/18}$ -Fettsäuresäuren eingesetzt. Zur Herstellung der quaternierten Ester können die Fettsäuren und das Triethanolamin im molaren Verhältnis von 1,1 : 1 bis 3 : 1 eingesetzt werden. Im Hinblick auf die anwendungstechnischen Eigenschaften des Esterquats hat sich ein Einsatzverhältnis von 1,2 : 1 bis 2,2 : 1, vorzugsweise 1,5 : 1 bis 1,9 : 1 als besonders vorteilhaft erwiesen. Die bevorzugten Esterquats stellen technische Mischungen von Mono-, Di- und Triestern mit einem durchschnittlichen Verestерungsgrad von 1,5 bis 1,9 dar und teilen sich von technischer  $\text{C}_{10/18}$ -Talg- bzw. Palmfettsäure ( $\text{I-odzahl}$  0 bis 40) ab. Aus anwendungstechnischer Sicht haben sich quaternierte Fettsäuretriethanolaminestersalze der Formel (II) als besonders vorteilhaft erwiesen, in der  $\text{R}^2\text{CO}$  für einen Acylrest mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen,  $\text{R}^3$  für  $\text{R}^2\text{CO}$ ,  $\text{R}^4$  für Wasserstoff,  $\text{R}^5$  für eine Methylgruppe,  $m$ ,  $n$  und  $p$  für 0

und X für Methylsulfat steht. Neben den quaternierten Fettsäuretriethanolaminestersalzen kommen als Esterquats ferner auch quaternierte Estersalze von Fettsäuren mit Diethanolalkylaminen der Formel (III) In Betracht,



in der R<sup>2</sup>CO für einen Acylrest mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder R<sup>2</sup>CO, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für Alkyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, m und n in Summe für 0 oder Zahlen von 1 bis 12 und X für Halogenid, Alkylsulfat oder Alkylphosphat steht. Als weitere Gruppe geeigneter Esterquats sind schließlich die quaternierten Estersalze von Fettsäuren mit 1,2-Dihydroxy-propyldialkylaminen der Formel (IV) zu nennen,



in der R<sup>2</sup>CO für einen Acylrest mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder R<sup>2</sup>CO, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander für Alkyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, m und n in Summe für 0 oder Zahlen von 1 bis 12 und X für Halogenid, Alkylsulfat oder Alkylphosphat steht. Hinsichtlich der Auswahl der bevorzugten Fettsäuren und des optimalen Veresterungsgrades gelten die für (II) genannten Beispiele auch für die Esterquats der Formeln (III) und (IV). Üblicherweise gelangen die Esterquats in Form 50 bis 90 Gew.-%iger alkoholischer Lösungen in den Handel, die bei Bedarf problemlos mit Wasser verdünnt werden können.

Esterquats können in den Haarpflegemitteln in Mengen von 0 bis 10. Gew.%, vorzugsweise 1 bis 5 Gew.% und besonders bevorzugt 1,5 bis 3 Gew.% enthalten sein.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Für die Entfaltung der antiandrogenen Wirksamkeit sind insbesondere Formulierungen geeignet, die für längere Zeit auf dem Haar bzw. auf der Kopfhaut verbleiben. Dazu zählen Haarkuren, Haarpackungen, Haarsässer, Haargelle, Haarfarben, Blondierungsmittel, Dauerwellmittel. Die Mittel eignen sich insbesondere zur Langzeitanwendung mit prophylaktischer Wirkung.

Neben der Vorbeugung gegen androgenetische Alopecia und der Stimulation des Haarwuchses können die Zubereitungen aber auch zur Bekämpfung von trockener Kopfhaut und Kopfhauschuppen, -gegen entzündliche Kopfhaut- und Anflieg-Effekte eingesetzt werden:-

Kosmetische und/oder pharmazeutische Zubereitungen

Die erfindungsgemäßen Haarpflegemittel können als zusätzliche Hilfs- und Zusatzstoffe Tenside, Co-Emulgatoren, Überfettungsmittel, Perlglanzwachse, Konsistenzgeber, Polymere, Siliconverbindungen, Wachse, Stabilisatoren, Antischuppenwirkstoffe, Filmbildner, Quellmittel, Hydrotrope, Konservierungsmittel, Solubilisatoren, Komplexbildner, Reduktionsmittel, Alkalisierungsmittel, Antioxidantien, Parfümöle und dergleichen enthalten können.

Als weitere bevorzugte Hilfs- und Zusatzstoffe kommen Tenside anionischer und/oder amphoterer bzw. zwitterionischer Art in Frage. Typische Beispiele für anionische Tenside sind Seifen, Alkybenzolsulfonate, Alkansulfonate, Oleinsulfonate, Alkyethersulfonate, Glycerinethersulfonate,  $\alpha$ -Methylester-sulfonate, Sulfofatsulfonate, Alkylsulfate, Fettalkoholethersulfate, Glycerinether-sulfate, Fettsäureether-sulfate, Hydroxymischedethersulfate, Monoglycerid(ether)sulfate, Fettsäureamid(ether)sulfate, Mono- und Dialkylsulfosuccinate, Mono- und Dialkylsulfosuccinamate, Sulfotriglyceride, Amidseifen, Ethercarbonsäuren und deren Salze, Fettsäuresethonate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, N-Acylamino-säuren, wie beispielsweise Acylactylate, Acyltartrate, Acylglutamate und Acylaspartate, Alkyloligo-glucosidsulfate, Proteinfettsäurekondensate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis) und Alky(ether)phosphate. Soweit die anionischen Tenside Polyglycoletherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingehende Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für amphotere bzw. zwitterionische Tenside sind Alkybetaine, Alkylamidobetaine, Aminopropionate, Aminoglycinate, Imidazoliniumbetaline und Sulfobetaine. Bei den genannten Tensiden handelt es sich ausschließlich um bekannte Verbindungen. Hinsichtlich Struktur und Herstellung dieser Stoffe sei auf einschlägige Übersichtsarbeiten beispielsweise J.Falbe (ed.), "Surfactants In Consumer Products", Springer Verlag, Berlin, 1987, S. 54-124 oder J.Falbe (ed.), "Katalysatoren, Tenside und Mineralöladditive", Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 123-217 verwiesen. Der Anteil der Tenside an den Mitteln kann 0,1 bis 10 und vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-% – bezogen auf die Zubereitungen – betragen.

Daneben können den Haarpflegemitteln auch weitere Tenside als Co-Emulgatoren zugesetzt werden, wie z.B.:

- (1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettsalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkygruppe;
- (2)  $C_{12/18}$ -Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- (3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- (4) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (5) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester, wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat, Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat oder "Polyglycerindimeratisoearat." Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- (6) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (7) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter  $C_{12-22}$ -Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit), Alkylglucoside (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);
- (8) Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- (9) Wollwachsalkohole;
- (10) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- (11) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß DE 1165574 PS und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyoxylen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin;
- (12) Polyalkylenglycole sowie
- (13) Glycerincarbonat.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettsalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht.  $C_{12/18}$ -Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus DE 2024051 PS als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinat, beispielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinat, beispielsweise das Kokosacylaminopropylidimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxymethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminohydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung *Cocamidepropyl-Betaine* bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer  $\text{C}_{12-18}$ -Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO<sub>3</sub>H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind: Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkytaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminooethylamino-propionat und das  $\text{C}_{12-18}$ -Acylsarcosin.

Als Überfettungsmittel können Substanzen wie beispielsweise Lanolin und Lecithin sowie polyethoxyierte oder acyierte Lanolin- und Lecithinderivate, Polyfettsäureester, Monglyceride und Fettsäurealkandimide verwendet werden, wobei die letzteren gleichzeitig als Schaumstabilisatoren dienen.

Als Konsistenzgeber kommen in erster Linie Fettalkohole oder Hydroxyfettalkohole mit 12 bis 22 und vorzugsweise 16 bis 18 Kohlenstoffatomen und daneben Parfialglyceride, Fettsäuren oder Hydroxyfettsäuren in Betracht. Bevorzugt ist eine Kombination dieser Stoffe mit Alkyloligoglicosiden und/oder Fettsäure-N-methylglucamiden gleicher Kettenlänge und/oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearaten.

Eingesetzt werden auch polymere Verdickungsmittel, wie Aerosil-Typen (hydrophile Kiesel säuren), Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhernukleare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate, (z.B. Carbopol® von Goodrich oder Synthalene® von Sigma), Polyacrylamide, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon, Tenside wie beispielsweise ethoxyierte Fett säureglyceride, Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie beispielsweise Pentaerythrit oder Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingeeigneter Homologenverteilung, sowie Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid.

Geeignete kationische Polymere sind beispielsweise kationische Cellulosederivate, wie z.B. eine quaternierte Hydroxyethylcellulose, die unter der Bezeichnung Polymer JR 400® von Amerchol erhältlich ist, kationische Stärke, Copolymeren von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternierte Vinylpymolidon/Vinylimidazol-Polymeren, wie z.B. Luviquat® (BASF), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternierte Kollagenpolypeptide, wie beispielsweise Lauryldimonium hydroxylpropyl hydrolyzed collagen (Lamequat®/L/Gründau), quaternierte Welzenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Siliconpolymere, wie z.B. Amidomethicone, Copolymeren der Adipinsäure und Dimethylaminohydroxypropyl diethylenetriamin (Cartaretine®/Sandoz), Copolymeren der Acrylsäure mit Dimethyl-diallylammoniumchlorid (Merquat®-550/Ghemviron), Polyaminopolyamide, wie z.B. beschrieben in der FR 2252840 A sowie deren vernetzte wasserlöslichen Polymere, kationische Chitinderivate wie beispielsweise quaterniertes Chitosan, gegebenenfalls mikrokristallin verteilt, Kondensationsprodukte aus Dihalogenalkylen, wie z.B. Dibrombutan mit Bisalkylaminen, wie z.B. Bis-Dimethylamino-1,3-propan, kationischer Gütar-Gum, wie z.B. Jaguar® CBS; Jaguar® C-17; Jaguar® C-16 der Firma Celanese, quaternierte Ammoniumsalz-Polymeren, wie z.B. Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 der Firma Miranol.

Als anionische, zwitterionische, amphotore und nichtionische Polymere kommen beispielsweise Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymere, Vinylpymolidon/Vinylacrylat-Copolymere, Vinylacetat/Butylmaleat/Isobomylacrylat-Copolymere, Methylvinylether/Maleinsäureanhydrid-Copolymere und deren Ester, unvernetzte und mit Polyolen vernetzte Polyacrylsäuren, Acrylamidopropyltrimethylammoniumchlorid/Acrylat-Copolymere, Octylacrylamid/Methylmethacrylat/tert.Butylaminoethylmethacrylat/2-Hydroxypropylmethacrylat-Copolymere, Polyvinylpymolidon, Vinylpymolidon/Vinylacetat-Copolymere, Vinylpymolidon/Dimethylaminoethylmethacrylat/Vinylcaprolactam-Terpolymere sowie gegebenenfalls derivatisierte Celluloseether und Silicone in Frage.

Als Perlglanzwachse kommen beispielsweise in Frage: Alkylglycolester, speziell Ethylenglycoldistearat; Fettsäurealkanolamide, speziell Kokosfettsäurediethanolamid; Partialglyceride, speziell Stearinäuremonoglycerid; Ester von mehrwertigen, gegebenenfalls hydroxysubstituierte Carbonsäuren mit Fettkoholen mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, speziell langketige Ester der Weinsäure; Fettstoffe, wie beispielsweise Fettkohole, Fettketone, Fetraldehyde, Fetttether und Fettcarbonate, die in Summe mindestens 24 Kohlenstoffatome aufweisen, speziell Lauron und Distearylether; Fettsäuren wie Stearinäure, Hydroxystearinsäure oder Behensäure, Ringöffnungsprodukte von Olefinepoxiden mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen mit Fettkoholen mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Polyolen mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen und 2 bis 10 Hydroxylgruppen sowie deren Mischungen.

Geeignete Siliconverbindungen sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor-, glykosid- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Weiterhin geeignet sind Simethicone, bei denen es sich um Mischungen aus Dimethiconen mit einer durchschnittlichen Kettenlänge von 200 bis 300 Dimethylsiloxan-Einheiten und hydrierten Silicaten handelt. Eine detaillierte Übersicht über geeignete flüchtige Silicone findet sich zudem von Todd et al. in *Cosm.Teil. 91, 27 (1976)*.

-Neben den eingesetzten natürlichen Ölen können auch Wachse in den Zubereitungen enthalten sein, insbesondere natürliche Wachse, wie z.B. Candelillawachs, Carnaubawachs, Japanwachs, Espatograswachs, Korkwachs, Guarumawachs, Reis-keimölwachs, Zuckerrohrwachs, Ouricurywachs, Montanwachs, Bienewachs, Schellackwachs, Walrat, Lanolin (Wollwachs), Bürzelfett, Ceresin, Ozokerit (Erdwachs), Petrolatum; Paraffinwachse; Mikrowachse; chemisch modifizierte Wachse (Hartwachse), wie z.B. Montanesterwachse, Sasolwachse, hydrierte Jojobawachse sowie synthetische Wachse, wie z.B. Polyalkylenwachse und Polyethylenglycolwachse.

Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren, wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat bzw. -ricinoleat eingesetzt werden.

Als Antschuppenwirkstoffe kommen Pirocton Olamin (1-Hydroxy-4-methyl-5-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H-pyridinonmonoethanolaminsalz) Bypival® (Climbazole), Ketoconazol®, (4-Acetyl-1-(4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-r-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxyphenyl]piperazin, Ketoconazol, Elubiol, Selendisulfid, Schwefel kolloidal, Schwefelpolyethylenglykolsorbitanmonooleat, Schwefelzincopolylethoxylat, Schwefel-teer Destillate, Salicylsäure (bzw. in Kombination mit Hexachlorophen), Undekylensäure Monoethanolamid Sulfosuccinat Na-Salz, Lamepon® UD (Protein-Undekylensäurekondensat), Zinkpyrithion, Aluminiumpyrithion und Magnesiumpyrithion / Dipyrrithion-Magnesiumsulfat in Frage.

Zur Verbesserung des Fließverhaltens können ferner Hydrotrope, wie beispielsweise Ethanol, Isopropanolkohol, oder Polyoyle eingesetzt werden. Polyoyle, die hier in Betracht kommen, besitzen vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatome und mindestens zwei Hydroxylgruppen. Die Polyoyle können noch weitere funktionelle Gruppen, insbesondere Aminogruppen, enthalten bzw. mit Stickstoff modifiziert sein. Typische Beispiele sind

- Glycerin;
- Alkylenglycole, wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylenglycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1.000 Dalton;

- technische Oligoglyceringemische mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10' wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%;
- Methylolverbindungen, wie insbesondere Trimethylethan, Trimethylpropan, Trimethylbutan, Pentaerythrit und Dipentaerythrit;
- Niedrigalkylglucoside, insbesondere solche mit 1 bis 8 Kohlenstoffen im Alkyrest, wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid;
- Zuckeralkohole mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit,
- Zucker mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Glucose oder Saccharose;
- Aminozucker, wie beispielsweise Glicamino;—
- Dialkoholamine, wie Diethanolamin oder 2-Amino-1,3-propandiol.

Als Konservierungsmittel eignen sich beispielsweise Phenoxyethanol, Formaldehydösung, Parabene, Pentandiol oder Sorbinsäure sowie die in Anlage 6, Teil A und B der Kosmetikverordnung aufgeführten weiteren Stoffklassen.

Neben den beiden vorgenannten Gruppen primärer Lichtschutzstoffe können auch sekundäre Lichtschutzmittel-vom-Typ der-Antioxidantien-eingesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinolide, Carotine (z.B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl-, Cholestryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximine, Butyronilsulfone, Pentä-, Hexa-, Heptathioninsulfosulfimine) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis  $\mu$ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylaceatal), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosyfrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Hamsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>) Selen und dessen Derivate (z.B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivale (z.B. Stibeno-

xid, trans-Stilbenoxid) und die erfahrungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Als Komplexbildner können EDTA, NTA, Phosphorsäuren, Triton B, Turpinal und Phenazetin eingesetzt werden. Des weiteren können Reduktionsmittel, wie beispielsweise Ascorbinsäure, Natriumsulfat, Natriumthiosulfat und dergleichen enthalten sein. Als Alkalisierungsmittel kommen Ammoniak, Monoethanolamine, (L)-Arginin, AMP usw. in Frage.

Als Parfümöl seien genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten (Lilie, Lavendel, Rosen, Jasmin, Neroli, Ylang-Ylang), Stengeln und Blättern (Geranium, Patchouli, Petitgrain), Früchten (Anis, Korander, Kümmel, Wacholder), Fruchtschalen (Bergamotte, Zitrone, Orangen), Wurzeln (Macis, Angelica, Sellerie, Kardamom, Costus, Iris, Calmus), Hölzern (Pinien-, Sandel-, Guajak-, Zedern-, Rosenholz), Kräutern und Gräsem (Estragon, Lemongras, Salbei, Thymian), Nadeln und Zweigen (Fichte, Tanne, Kiefer, Latschen), Harzen und Balsamen (Galbanum, Elemi, Benzoe, Myrra, Olibanum, Oppopanax). Weiterhin kommen tierische Riechstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, Phenoxylethylisobutyrat, p-tert-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Dimethylbenzylcarbinylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Ethylmethylphenylglycinat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Etham zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetalddehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone,  $\alpha$ -Isomethylionon und Methylcyclyketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpineol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische Öle geringerer Flüchtigkeit, die meist als Aromakomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöl, z.B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Velveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labolanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydromyrcenol, Lilial, Lyral, Citronellol, Phenylethylalkohol,  $\alpha$ -Hexylizimaldehyd, Geranol, Benzylaceton, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, Indol, Hedione, Sandelice, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Allylamylglycolat, Cyclovertal, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl,  $\beta$ -Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, Iraldein gamma, Phenylessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romillat, Irotyl und Floramat allein oder in Mischungen, eingesetzt.

Beispiele

Zur Herstellung der Haarspülungen wurde die Ölphase mit den flüssigen und festen Komponenten incl. Dehyquart® L 80 bei 75 - 80°C aufgeschmolzen, der Verdicker Hydroxypropylguar wurde in die wässrige konservierte Phase eingerührt. Die ebenfalls auf 75 - 80°C erhitzte Wasserphase wurde in die heiße Ölphase gegeben und unter Röhren langsam bis auf 30°C heruntergekühlt.

Tabelle 1: Rezepturen für Haarspülungen (Mengenangaben in Gew.-%)

Haarspülung		3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Cetearyl Alcohol						
LANETTE® O, Cognis, Düsseldorf	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Glyceryl Stearate	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
CUTINA® GMS-V, Cognis, Düsseldorf						
Dioctoylethyl Hydroxyethylmonium Methosulfate (and) Propylene Glycol	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
DEHYQUART® L 80, Cognis Düsseldorf						
Hydroxypropylguar-Jaguar HP 105, Rhodia	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Coco-Glucoside (and) Glyceryl Oleate	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
LAMESOFT® PO 65, Cognis Düsseldorf						
Ceteareth-20	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
EUMULGIN® B 2, Cognis, Düsseldorf						
Lauryl-Glucoside	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
PLANTACARE® 1200, Cognis Düsseldorf						
Cremeoil® PS-6*	2,0					
Cremeoil® PS-17		2,0				
Cremeoil® PFO			2,0			
Cremeoil® SH				2,0		
Cremeoil® SBE					2,0	
Water	ad 100					
Preservative	q.s.					

\*Cremeoil-Typen wurden bezogen von der Fa. Aarhus Oliefabrik A/S, Aarhus, DK

Zur Herstellung der Haarmasken wurde die Ölphase mit den flüssigen und festen Komponenten incl. Dehyquart® F 75 bei 75 - 80°C aufgeschmolzen. Die ebenfalls auf 75 – 80°C erhitzte Wasserphase wurde in die heiße Ölphase gegeben und unter Rühren langsam bis auf 30°C heruntergekühlt.

Tabelle 2: Rezepturen für Haarmasken (Mengenangaben in Gew.-%)

Haarmaske		3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Distearyl Ethyl Hydroxyethylmonium Methosulfate (and) Cetearyl Alcohol								
DEHYQUART® F 75, Cognis, Düsseldorf		4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Cetearyl Alcohol								
LANETTE® O, Cognis, Düsseldorf								
Glyceryl Stearate		1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
CÜTINA® GMS-V, Cognis, Düsseldorf								
Ceteareth-20		2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
EUMULGIN® B 2, Cognis, Düsseldorf								
Coco-Glucoside (and) Glyceryl Oleate		0	0	0	1,0	0	1,0	0
LAMESOFT® PO 65, Cognis Düsseldorf								
Cremeo® PS-6			1,0					
Cremeo® PS-17				1,0				
Cremeo® PFO					1,0	1,0		
Cremeo® SH						1,0	1,0	
Cremeo® SBE								1,0
Water						ad 100		
Preservative						q.s.		

\*Cremeo-Typen wurden bezogen von der Fa. Aarhus Oliefabrik A/S, Aarhus, DK

**Patentansprüche**

1. Haarpflegemittel, enthaltend natürliche Öle mit
  - (a) 0,01 bis 5 Gew.-% Sterolen und
  - (b) 0,1 bis 90 Gew.-% ungesättigten Fettsäuren bezogen auf die Menge der Öle.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als weitere Komponente Alkyl- und Alkenyloligoglykoside der Formel (I) enthalten,
$$\text{R}^1\text{O}-[\text{G}]_p \quad (\text{I})$$

in der  $\text{R}^1$  für einen Alkyl- und/oder Alkenylrest mit 4 bis 22 Kohlenstoffatomen, G für einen Zuckerrest mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen und p für Zahlen von 1 bis 10 steht.
3. Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als weitere Komponente Esterquats enthalten.
4. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie die natürlichen Öle in Mengen von 0,1 bis 10 Gew. % enthalten.
5. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die ungesättigten Fettsäuren Kettenlängen von 8 bis 22 Kohlenstoffatomen aufweisen.
6. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die ungesättigten Fettsäuren eine Kettenlänge von 18 Kohlenstoffatomen aufweisen.
7. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Öle Triterpenverbindungen in Mengen von mindestens 0,3 Gew.% enthalten.
8. Verwendung von natürlichen Ölen mit
  - (a) 0,01 bis 5 Gew. % Sterolen und
  - (b) 0,1 bis 90 Gew. % ungesättigten Fettsäuren bezogen auf die Menge der Öle zur Herstellung von Haarpflegemitteln.
9. Verwendung von Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 bis 7 zur Vorbeugung gegen androgenetische Alopecia.



D6

## (12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

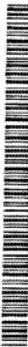
(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
8 November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 01/82861 A2**

- (51) International Patent Classification<sup>1</sup>: **A61K**  
 DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
 HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
 LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
 NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
 TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) International Application Number: **PCT/US01/13402**
- (22) International Filing Date: 25 April 2001 (25.04.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
09/563,169 2 May 2000 (02.05.2000) US
- (71) Applicant and  
 (72) Inventor: **PERRICONE, Nicholas, V.** [US/US]; Suite 1C,  
35 Pleasant Street, Morden, CT 06450 (US).
- (74) Agent: **KRINSKY, Mary, M.**; 79 Trumbull Street, New  
Haven, CT 06511-3708 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
 — without international search report and to be republished  
 upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

**WO 01/82861 A2**

(54) Title: TREATMENT OF SKIN DAMAGE USING CONJUGATED LINOLEIC ACID AND ASCORBYL FATTY ACID ESTERS

(57) Abstract: A synergistic combination of conjugated linoleic acid and fatty acid esters of ascorbic acid is topically applied to treat skin damage, such as contact dermatitis, atopic dermatitis, venous, eczema, rosacea, shorrhitis, psoriasis, thermal and radiation burns, other types of skin inflammation, and aging. Typical compositions contain from about 1% to about 25% by weight of a CLA preparation containing 9,11-octadecadienoic acid and 10,12-octadecadienoic acid, and from about 0.5% to about 15% by weight of a saturated fatty acid ester of ascorbic acid such as ascorbyl palmitate.

## TITLE OF THE INVENTION

**TREATMENT OF SKIN DAMAGE USING CONJUGATED  
LINOLEIC ACID AND ASCORBYL FATTY ACID ESTERS**

## CROSS-REFERENCES TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority benefit of U.S. application serial number 09/563,169, filed 2 May 2000 and allowed 28 March 2001.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

5        Field of the Invention. This invention relates to the topical application of conjugated linoleic acid together with fatty acid esters of ascorbic acid for the treatment of acute and chronic skin damage. Therapies according to the invention are particularly efficacious for treating a variety of skin conditions including contact dermatitis (particularly diaper area dermatitis), atopic dermatitis, xerosis, 10 eczema, rosacea, seborrhea, psoriasis, thermal and radiation burns, other types of skin inflammation, and the tissue degenerative effects of aging.

15        Description of Related Art. Skin inflammation and aging are closely related phenomena. So similar are the processes involved with both, that aging is sometimes described dermatologically as a chronic low grade inflammatory condition. In acute inflammation, there is typically a respiratory burst of neutrophil activity that initiates cascades that typically involve a change in the oxidation state of the cell. Acute inflammation is also characterized by mast cell degranulation wherein serotonin is produced, which acts as a signal transduction factor. Following that, excited oxygen species are generated, *e.g.*, superoxide anion, and

these damage the lipid-rich membranes and activate the chemical mediators of proinflammation and inflammation.

Alteration in the redox state of the cell activates transcription factors such as NF $\kappa$ B as well as AP1, which then causes production of proinflammation mediators. These mediators, such as TF $\alpha$  and various interleukins, cause a burst of cytokines. Arachidonic acid is released, which is oxidized to biologically active mediators. When arachidonic acid is oxidized via the cyclooxygenase or lipoxygenase pathways, for example, prostaglandins, leukotrienes, and hydroxyicosatetraenoic acid (HETE) are produced, which cause erythema, edema, and free radical production. Transcription factors such as NF $\kappa$ B and AP1 alter DNA expression in the cell and produce cytokines and proteinases such as collagenase.

Similar metabolic events are observed in skin aging. Cell age is due in part to free radical damage, which takes place mostly within the cell membrane. The cell membrane is most susceptible to attack by free radicals because of its dense molecular structure largely comprising lipids and lipoproteins, which are easily oxidized by reactive oxygen species. In skin, reactive oxygen species such as singlet oxygen, the superoxide anion, and hydroxyl radicals, as well as other free radicals, are generated in normal metabolism, as well as through ultraviolet sun exposure, other forms of radiation, other environmental factors such as pollution or exposure to chemicals in the home or workplace, and the like, active in the arachidonic acid cascade. As in inflammation, free radicals activate chemical mediators that produce prostaglandins and/or leukotrienes.

The body contains an endogenous antioxidant defense system made up of antioxidants such as vitamins C and E, glutathione, and enzymes, e.g., superoxide dismutase. When metabolism increases or the body is subjected to other stress such as infection, extreme exercise, radiation (ionizing and non-ionizing), or chemicals, the endogenous antioxidant systems are overwhelmed, and free radical damage takes place. Over the years, the cell membrane continually receives

damage from reactive oxygen species and other free radicals, resulting in cross-linkage or cleavage of proteins and lipoproteins, and oxidation of membrane lipids and lipoproteins. Damage to the cell membrane can result in myriad changes including loss of cell permeability, increased intercellular ionic concentration, and 5 decreased cellular capacity to excrete or detoxify waste products. As the intercellular ionic concentration of potassium increases, colloid density increases and mRNA and protein synthesis are hampered, resulting in decreased cellular repair. Some cells become so dehydrated they cannot function at all.

In skin aging, the regularity of tissue structure is lost. Individual cells 10 enlarge, but the total number of cells decreases approximately 30%. Intercellular collagen increases, and the proportion of soluble collagen decreases. Cross-linking between long-chain collagen macromolecules occurs. Elastin loses its discrete structure and elasticity, and has an increased calcium content. The dermis microscars and diminishes.

15 Sunlight and chemical exposure wreaks far greater destruction on the skin than time itself, and intensifies and augments the aging process. There is substantial evidence that ultraviolet radiation induces the formation of reactive oxygen species which are implicated as toxic intermediates in the pathogenesis of photoaging (Jibbotson, S.H., et al., *J. Investigig. Derm.* 112: 933-938 (1999)).

20 Activation of transcription factors such as AP1 causes gene expression of collagenases which cause further damage. Free radical damage to the surface of the skin from sun and chemical exposure is manifested as lines, mottling, discoloration, precancers and cancers. Aging of both skin and other tissues is, in part, the result of constant free radical damage to cell membranes, leading to decreased cell 25 function. This results in accumulation of waste products in the cells, such as lipofuscin; increase in the potassium content of the cells, which results in dehydration of the cells; and decreased production of messenger RNA and proteins.

Early suggestions for dealing with aging effects in skin were predominantly aimed at lubrications and emollients through use of topical compositions containing soothing agents, e.g., as exemplified by commercial hand lotion products and the like. More recently, attention has been directed to agents which

5 address the underlying processes involved in skin damage, such as the free radical generation processes (N.V. Perricone, *The Wrinkle Cure*, Rodale Press, Emmaus, PA, 2000). In this regard, investigations have been made with respect to the antioxidants vitamin E and vitamin C to quench free radicals on the surface of the skin and to protect lipid membranes intracellularly (Wilson, R., *Drug and Cosmetic Industry*, 32-34, 38, and 68, August 1992).

10

It would be desirable to have alternative topical compositions for skin damage, particularly compositions that are efficient in free radical scavenging in membranes.

#### BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

15 It is an objective of the invention to provide new compositions and methods for the treatment of skin damage, such as atopic dermatitis, contact dermatitis (particularly diaper area dermatitis), xerosis, eczema, rosacea, seborrhea, psoriasis, thermal and radiation burns, other types of skin inflammation, and aging.

20 These and other objectives of the invention are accomplished by the present invention, which provides a combination of conjugated linoleic acid with fatty acid esters of ascorbic acid, which are topically applied to exposed or affected skin areas, primarily for the treatment but also for the prevention of skin damage, often in association with a dermatologically acceptable carrier. The amount of active ingredients necessary to treat damaged skin is not fixed *per se*, and necessarily is dependent upon the isomers of conjugated linoleic acid and

25

identity of the ascorbyl esters employed, the proportions of the two active ingredients, the amount and type of any adjunct ingredients employed in the composition with the active ingredients, the user's skin type, and the severity, extent, and nature of the dermatological problem treated. In some typical embodiments, the  
5 composition contains from about 1% to about 25%, more narrowly from about 5% to about 15% by weight, conjugated linoleic acid, and from about 0.5% to about 15%, more narrowly from about 3% to 10% by weight ascorbyl palmitate.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In the practice of the invention, a synergistic combination of conjugated  
10 linoleic acid and fatty acid esters of ascorbic acid are used to treat skin damage when topically applied in effective amounts.

Any synthetic or natural conjugated linoleic acid (herein sometimes referred to as "CLA"), alone or in combination with linoleic and linolenic acid  
15 found in many essential fatty acid mixtures, and/or biological equivalent derivatives and isomers thereof, may be employed as one of the active ingredients in compositions of the invention. By "linoleic acid" is meant 9,12-octadecadienoic acid. (See the *Merck Index*, 11th ed., 1989, entry 5382.) "Conjugated linoleic acid" are linoleic isomers having the double bonds separated by a single bond.  
20 Conjugated linoleic acids are a large family of molecules including, but not limited to, 9,11-octadecadienoic acid of the formula  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ , and its stereoisomers, and 10,12-octadecadienoic acid of the formula  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_8-\text{COOH}$  and its stereoisomers, as well as the less common dienoic CLAs and eleostearic acid (9,11,13-octadecatrienoic acid having the formula  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$  and its stereoisomers. Since these unsaturated molecules contain double bonds,  
25 there are a number of geometric isomers containing either *cis* or *trans* double bonds, or both. Such forms are sometimes denoted as as *cis*-9, *cis*-11, and so

on. As used herein, CLA specifically includes natural forms wherein the bonds are typically all *cis*, as well as forms chemically or biologically modified to contain a mixture of both *cis* and *trans* double bonds and those all *trans*, as well as polymerized forms exhibiting the same biological activity (*ibid.*, entry 5383), and  
5 isomers thereof.

CLA can be chemically prepared and is available commercially as various reagent grade octadecadienoic acids and as more economical preparations containing some impurities, *e.g.*, from Hercules, Inc., in Wilmington DE, and marketed under the tradename Palmolyn (RTM) 380<sup>TM</sup>, a preparation that contains  
10 about 69% active ingredient. Since linoleic acid is a natural constituent of many natural vegetable and marine oils, typically present as a triglyceride substituent, natural oils can provide active ingredients of the invention or precursors in some embodiments. Thus, encompassed by the invention are oils containing high amounts of linoleic acid such as cottonseed, soybean, peanut, corn, sunflower,  
15 safflower, poppy seed, linseed, canola, perilla and certain fish oils, as well as these and other oils enriched with linoleic acid, such as those produced by high-linoleic soybean, sunflower and safflower oil varieties, as well as oils chemically enriched with linoleic acid such as transesterified or interesterified oils of all types, which can be modified to obtain CLA. It is an advantage of the invention  
20 that even oils containing relatively low amounts of linoleic acid such as coconut, palm, and palm kernel oil, many of which are quite inexpensive, can be interesterified with oils high in linoleic acid content such as those listed above to obtain linoleic-enriched oils, and that any oil can be transesterified with linoleic acid, or reacted with CLA anhydride, to provide other linoleic-enriched oils, and these  
25 chemically modified feedstocks can be engineered to contain conjugated linoleic acid isomers. Natural preparations are preferred in some embodiments because they exhibit desirable physical characteristics and are nontoxic.

Also encompassed by the invention are derivatives of CLA exhibiting similar biological properties such as CLA esters (*e.g.*, commercially available

methyl, ethyl, and propyl esters), CLA chlorides, and CLA salts (*e.g.*, sodium salts, but particularly zinc salts shown to have special efficacy in the treatment of skin disorders; see PCT/GB97/02854, published internationally as WO 98/17269 on 30 April 1998). For convenience, where the term "conjugated linoleic acid" is 5 employed herein, it includes all isomers of the free acid and structurally related, biologically equivalent derivatives such as salts and esters.

Fatty acid esters of ascorbic acid include ascorbic acid acylated with single or multiple fatty acid groups, wherein the fatty acids typically have 8 to 24 carbon atoms, and their salts. The more oxidation-resistant saturated fatty acid 10 esters of ascorbic acid are preferred, including, but not limited to, ascorbyl laurate, ascorbyl myristate, ascorbyl palmitate, ascorbyl stearate, and ascorbyl behenate, and their salts, *e.g.*, magnesium ascorbyl stearate. Ascorbyl palmitate is used in one preferred embodiment. As denoted herein, where fatty acid esters are described, *e.g.*, ascorbyl stearate, compositions having predominantly that ester, 15 *e.g.*, predominantly stearate, are included. The esters may be prepared using hydrogenated oils or fats, or fractions thereof, and contain small amounts of another ester. Ascorbyl stearate prepared using canola, for example, commonly contain about 4% ascorbyl palmitate.

Both CLA and ascorbyl fatty acid esters are fat-soluble. Therefore, 20 preparations containing both active ingredients can be applied neat to skin tissue. It is an advantage of the invention that the active compound is fatty so that it physically contributes to the lubrication of affected skin areas to which it is applied.

However, only effective amounts of both are needed to treat skin 25 damage (including either inflammation or aging or both), so generally topical application to exposed or affected skin sites is accomplished in association with a carrier, and particularly one in which the CLA and ascorbyl ester active ingredients are soluble *per se* or is effectively solubilized (*e.g.*, as an emulsion or

- microemulsion). By "effective amount" is meant an amount of both active ingredients sufficient to stabilize the cell plasma membrane by scavenging and neutralizing free radicals and exhibiting antioxidant activity, thereby inhibiting the arachidonic acid cascade which leads to the activation of transcription factors that
- 5 direct the cell nucleus into producing pro-inflammatory chemicals such as arachidonic acid. In the practice of the invention, active ingredients are typically delivered to lipid-rich layers of the skin in amounts effective to prevent inflammation and accelerate collagen synthesis.

Where employed, the carrier is inert in the sense of not bringing about a deactivation or oxidation of the either ingredient, particularly CLA, and in the sense of not bringing about any adverse effect on the skin areas to which it is applied. In one preferred practice of the invention, the combination is applied in admixture with a dermatologically acceptable carrier or vehicle (*e.g.*, as a lotion, cream, ointment, soap, stick, or the like) so as to facilitate topical application and, 15 in some cases, provide additional therapeutic effects as might be brought about, *e.g.*, by moisturizing of the affected skin areas. While the carrier for the active ingredients in dermatological compositions can consist of a relatively simple solvent or dispersant such as water, it is generally preferred that the carrier comprise a composition more conducive to topical application, and particularly one 20 which will form a film or layer on the skin to which it is applied so as to localize the application and provide some resistance to washing off by immersion in water or by perspiration and/or aid in the percutaneous delivery of the active agent. Many preparations are known in the art, and include lotions containing oils and/or alcohols and emollients such as hydrocarbon oils and waxes, silicone oils, vegeta- 25 ble, animal or marine fats or oils, glyceride derivatives, fatty acids or fatty acid esters or alcohols or alcohol ethers, lecithin, lanolin and derivatives, polyhydric alcohols or esters, wax esters, sterols, phospholipids and the like, and generally also emulsifiers (nonionic, cationic or anionic), although some of the emollients inherently possess emulsifying properties. These same general ingredients can be 30 formulated into a cream rather than a lotion, or into gels, or into solid sticks by

utilization of different proportions of the ingredients and/or by inclusion of thickening agents such as gums or other forms of hydrophilic colloids. One preferred embodiment is an oil-in-water cream. Such compositions are referred to herein as dermally or dermatologically acceptable carriers.

5            Suitable carriers include water, alcohols, oils and the like, chosen for their ability to dissolve or disperse both ingredients and any other ingredients used in the treatment. Generally, even low concentrations of active ingredients in a carrier are suitable, depending upon the application regimen and adjunct ingredients employed. As summarized above, many embodiments contain from about 1%  
10          to about 25% by weight, more narrowly from about 3 to 5% to about 11 to 15%, by weight CLA, and from about 0.5% to about 15%, more narrowly from about 3% to about 7 to 10% by weight, ascorbyl palmitate. Chronic conditions typically require a lower concentration of active ingredients than do acute conditions. As a practical matter, however, to avoid the need for repeated application, it is desir-  
15          able that the topically applied composition (*i.e.*, PPC plus carrier) be formulated to contain at least about 1% by weight CLA, and many embodiments contain more than 1 weight % CLA, and at least about 1% ascorbyl palmitate, again with many embodiments containing more than 1% by weight. One efficacious embodiment contains from about 3% to about 10% by weight CLA, and from about 2% to  
20          about 7% ascorbyl palmitate.

Generally in the practice of methods of the invention, the composition is topically applied to the affected skin areas in a predetermined or as-needed regimen either at intervals by application of a lotion or the like, it generally being the case that gradual improvement is noted with each successive application. Insofar as has been determined based upon clinical studies to date, no adverse side effects are encountered.

Some embodiments of this invention contain at least one other adjunct ingredient in addition to CLA and an ascorbyl ester. Adjunct ingredients include,

- but are not limited to,  $\alpha$ -hydroxy acids. Many embodiments employ more than one adjunct ingredient. As used herein, the term " $\alpha$ -hydroxy acid" has reference to and encompasses the general class of organic compounds containing at least one hydroxy group and at least one carboxyl group, and wherein at least one hydroxyl group is located on the  $\alpha$ -carbon atom. Typically, the compounds are organic acids having at least one carboxylic acid group and at least one hydroxyl group on the  $\alpha$ -carbon atom, and may contain other functional groups including additional hydroxyl and carboxylic acid moieties. Preferred  $\alpha$ -hydroxy acids and/or  $\alpha$ -hydroxy acid derivatives are less bulky structurally so that they penetrate the skin well, and thus have a backbone of from one to three carbon atoms such as those set out in U.S. Pat. No. 5,965,618 at column 6 lines 4 to 29. Where employed, glycolic and/or lactic acid or their derivatives are preferred; glycolic acid is especially efficacious.
- While not wishing to be bound to any theory, it is possible that the synergistic combination of conjugated linoleic acid with ascorbyl fatty acid esters is efficacious in the treatment of skin damage because it is fat-soluble and readily disperses in cell membranes and other cellular components. Both active ingredients readily penetrate skin. CLA has been previously suggested in skin compositions in combination with jojoba (U.S. Pat. No. 4,393,043 to Koulbanis, *et al.*) It may be that the combination acts as an especially active free radical scavenger and neutralizer, and prevents the cross-linking of cell membranes that is often seen in its post-inflammatory phases. By the same token, CLA and ascorbyl ester modulation of free radicals and other oxidative species appears to affect gene expression, including expression of nuclear factor  $\kappa$ -B (NF- $\kappa$ B), nitric oxide synthetase and other mediators at all stages of proinflammation and inflammation. Alteration of lipid peroxidation, protein cross-linking, growth factor stimulation, and membrane permeability may explain the negative effect on the symptoms of damaged skin.

When skin is inflamed from ultraviolet radiation, irritants, trauma, and other reasons, phospholipase-A-2 produces arachidonic acid from the phospholipid-rich membranes of the cell, resulting in the production of metabolites. We now know that stabilization of the cell membrane can inhibit the inflammatory cascade, 5 therefore preventing the inflammatory response. It is also now known that arachidonic acid has a direct toxic effect on the mitochondria, resulting in the uncoupling of oxidative phosphorylation, resulting in free radical damage to the mitochondrial membrane. CLA and ascorbyl esters appear to intersperse in the cell membrane, stabilizing the membrane, and, at the same time, providing 10 antioxidant capability. In addition, the incorporation of CLA into the cell membrane appears to enhance membrane activity, such as exchange of nutrients and wastes of the cellular environment. This also enhances cellular function and repair.

Methods and compositions of the present invention are particularly 15 useful for treating damaged skin tissue, particularly various types of dermatitis, skin conditions such as rosacea, seborrhea, eczema, xerosis (dry skin), psoriasis, thermal and radiation burns, and other types of inflammation. Compositions of the invention are useful in treating both contact dermatitis and atopic dermatitis. Topical application of CLA and ascorbyl fatty acid esters according to the invention 20 can also be effective to prevent symptoms in aging persons for the inhibition of microscarring of the dermis and to promote collagen production. It is an advantage of the invention that topical application of CLA with ascorbyl esters provides a simple, non-invasive, nontoxic, over-the-counter topical method for treating all kinds of skin damage, including aging.

25 All references cited herein are hereby incorporated by reference, as are additional ingredients and methods set out in U.S. Pat. Nos. 4,775,530, 5,376,361, 5,409,693, 5,545,398, 5,574,063, 5,643,586, 5,709,868, 5,879,690, 5,965,618, 5,968,618, and 6,051,244. Generally, these compositions contain

other active ingredients summarized above that enhance the effect of active ingredients of the invention.

The above description is for the purpose of teaching the person of  
5 ordinary skill in the art how to practice the present invention, and it is not  
intended to detail all those obvious modifications and variations of it which will  
become apparent to the skilled worker upon reading the description. It is intend-  
ed, however, that all such obvious modifications and variations be included within  
the scope of the invention in any sequence which is effective to meet the objectives  
10 there intended, unless the context specifically indicates the contrary.

## CLAIMS

1. A topical composition comprising conjugated linoleic acid and a fatty acid ester of ascorbic acid in a dermatologically acceptable carrier.
2. A composition according to claim 1 wherein the conjugated linoleic acid component comprises a mixture of 9,11-octadecadienoic acid and 10,12-octadecadienoic acid.
3. A composition according to claim 1 wherein the fatty acid ester of ascorbic acid is saturated.
4. A composition according to claim 3 wherein the fatty acid ester of ascorbic acid is selected from the group consisting of ascorbyl laurate, ascorbyl myristate, ascorbyl palmitate, ascorbyl stearate, ascorbyl behenate, and mixtures thereof.
5. A composition according to claim 4 wherein the fatty acid ester of ascorbic acid is ascorbyl palmitate.
6. A composition according to claim 5 comprising a mixture of from about 1% to about 25% by weight conjugated linoleic acid, and from about 0.5% to about 15% by weight ascorbyl palmitate.
7. A composition according to claim 6 comprising a mixture of from about 3% to about 25% by weight conjugated linoleic acid, and from about 3% to about 10% by weight ascorbyl palmitate.
8. A composition according to claim 1 wherein the conjugated linoleic acid is derived from a natural oil.
9. A composition according to claim 8 wherein the natural oil is linoleic-enriched.

10. A method for the treatment of skin damage comprising topically applying to the skin areas subject to such damage a composition containing an effective amount of two active ingredients: a conjugated linoleic acid and a fatty acid ester of ascorbic acid.

11. A method according to claim 10 wherein the conjugated linoleic acid component comprises a mixture of 9,11-octadecadienoic acid and 10,12-octadecadienoic acid.

12. A method according to claim 10 wherein the fatty acid ester of ascorbic acid is saturated.

13. A method according to claim 12 wherein the fatty acid ester of ascorbic acid is selected from the group consisting of ascorbyl laurate, ascorbyl myristate, ascorbyl palmitate, ascorbyl stearate, ascorbyl behenate, and mixtures thereof.

14. A method according to claim 13 wherein the fatty acid ester of ascorbic acid is ascorbyl palmitate.

15. A method according to claim 10 wherein the composition comprises a mixture of from about 1% to about 25% by weight conjugated linoleic acid, and from about 0.5% to about 15% by weight ascorbyl palmitate.

16. A method according to claim 15 wherein the composition comprises a mixture of about 5% to about 15% by weight conjugated linoleic acid, and from about 3% to about 10% by weight ascorbyl palmitate.

17. A method according to claim 10 wherein the skin damage is selected from the group consisting of eczema, atopic dermatitis, contact dermatitis, seborrhea, xerosis, rosacea, thermal or radiation burns, and psoriasis.

18. A method according to claim 10 wherein the skin damage is inflammation or aging.
19. A method for the treatment of skin damage comprising topically applying to the skin areas subject to such damage a composition containing from about 3% to about 11% by weight of a conjugated linoleic active ingredient containing 9,11-octadecadienoic acid and 10,12-octadecadienoic acid, and from about 0.5% to 5 about 10% by weight ascorbyl palmitate.
20. A method according to claim 18 wherein the skin damage is inflammation or aging.